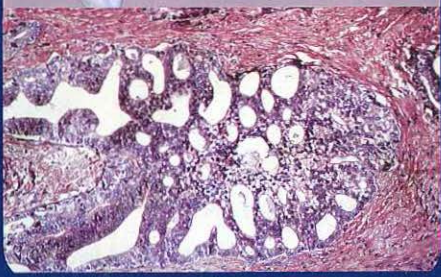


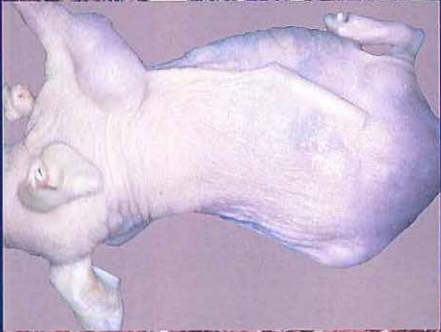
# PROSTATE CANCER

THE CONTROVERSIES CONTINUE

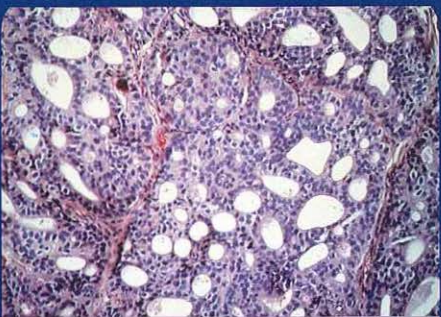
Prof. Dr. F. H. Schröder



I



II



III

Rede uitgesproken op 11 oktober 2002  
ter gelegenheid van het afscheid als  
hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit.

# ***Prostate cancer the controversies continue***

Illustration front page:

I Human prostate carcinoma, donor PC82

II Human prostate carcinoma PC82 in nude mouse

III Tumour line in nude mouse

Illustratie voorpagina:

I Menselijk prostaatcarcinoom, donor PC82

II Menselijk prostaatcarcinoom PC82 in naakte muis

III Tumorfijn PC82 uit naakte muis

Music is the most abstract of all arts. Still it is the art that speaks most directly to the heart. We all have things in ourselves which we cannot point at in our daily life, which we seem to have forgotten. We can find those contents of our subconscious back in music.

(Margriet de Moor)

## Content / Inhoud

Prostate cancer – the controversies continue.....	4
Prostaatkanker – de controverse gaat door.....	23
References.....	47
Figures / figuren.....	48



## Prostate cancer – the controversies continue

Rector Magnificus, members of the boards of Erasmus University and Erasmus Medical Center, colleagues, Ladies and Gentlemen,

After having served now for 25 years as a professor and department chairman at this great university I am happy to follow tradition and to pronounce my farewell lecture. I shall use the opportunity to look back and forward at the same time and to address some issues that are directly related to my special field of interest – prostate cancer.

Before I do so, please allow me to go back to a high school experience that has shaped my way of thinking and has probably contributed in a major fashion to the way in which I later on attempted to realise my academic ambitions. As a 15-year old boy at a German high school in my native town of Kassel I was elected among 25 others to participate in an experimental branch in which all students next to a standard curriculum had to major in social sciences and philosophy. During the philosophy classes among other issues I was confronted with the **allegory of the cave** in Plato's great work "the Republic". During several weeks of discussions the great impact of this allegory on European philosophical thinking, the development of religions in the Western world and with respect to the understanding of human nature was discussed. While Plato's appreciation of 'the philosopher' as the potentially best statesman left me full of scepticism I was fascinated by the idea that we may only be able to see the shadow of objects which need to be further explored in order to reach a higher state of enlightenment.

Allow me please to take you back to Plato's allegory of the cave and to refer to one of the famous dialogues of Socrates with Glaucon, one of his students. (figure 1).

Socrates said: "Let me show you in an allegory how far the state of development of our nature can be enlightened or unenlightened. Imagine human beings living in an underground cave which has a mouth open toward the light without the light penetrating into the depth of the cave. Here they have been from their childhood on and have their legs and necks chained. They can only look straight forward because they are prevented by the chains from turning around their necks. Above and behind them a fire is blazing at a distance and between the fire and the prisoners there is a raised walkway. A long wall is built along that way like the screen which marionette players have in front of them over which they show their puppets.

Glaucon replied: "You have shown me a strange image and they are strange prisoners. Socrates: "Like ourselves he replied and they see only their own shadows or the shadows of one another which the fire throws on the opposite wall of the cave"

"True", Glaucon said, "how could they see anything but the shadows if they could never move their heads? Also, of the objects which are being carried along the wall they would only see the shadows. If they were then able to converse with one another would they not feel certain that they name correctly what they actually saw before them? Suppose further that the prison had an echo which came from the other side, would they not be sure to fancy that the voices of the passers by were in fact the voices coming from the passing shadow?".

**As a consequence, the truth to these prisoners would be literally nothing but the shadows of the objects they did not see.**

Plato then goes on to develop his vision of the philosopher as the best statesman. A prisoner who is taken out of the cave and who painfully learns to recognise the nature of the light and the truth behind the shadows may either reach a state of further enlightenment and learn to stay and live in the "upper world" or fall back in the "lower world" where shadows are continued to be considered to be the true nature of things. He who stays in the "upper world" will seize the opportunity to explore their true nature as a philosopher.

**Our choice: stay in the "shadow world" or take the painful way to the enlightenment of the upper world.**

Obviously, this is not the time and place to follow Plato further. The allegory of the cave has impressed me as a student and later as a clinical scientist because of the deep truth that lies in the comparison of our own ignorance with the prisoners in the lower world for whom the shadows of things are the ultimate reality. Insisting on the shadow world has led and continues to lead not only to scientific but also to human and political error. Many wars have been fought and will be fought and many men have been killed and will be killed on the basis of strong beliefs in shadows being considered as the utmost truth and enlightenment. I was often shocked to recognise how much opinion governing current medical practise was determined by scientific error and how great its impact could be on human suffering and costs. It seems to me that the way we practise medicine could be greatly improved if we all realised how much of our "professional truth" may be comparable to the shadow knowledge



of Plato's "lower world" and how similar our way to scientific truth is to the experiences of one of his prisoners who comes to realise the true nature of the things behind the shadows in his process of enlightenment while staying outside the cave.

### **Apparent scientific truth may be part of the shadow world.**

I have chosen some examples of progression from ignorance at the shadow level to a level of more advanced scientific enlightenment which have occurred during the past 35 years within my special field of interest prostate cancer with or without my involvement. The end of this section of my presentation will then describe some of the remaining shadows and our present difficulties to recognise them as such.

My fascination with the problems around prostate cancer came from interaction with one of my clinical teachers, professor Elmer Belt of Los Angeles (**figure 2**) early during my urological education. Dr. Belt coached me in learning to carry out total perineal prostatectomy and gave permission to study his series of almost 600 such operations which he had done during a lifetime. I soon realised that much of the field of prostate cancer belonged scientifically to the 'shadow world' of Plato. I was deeply impressed by the enormous number of open questions which came forward during discussions with dr. Belt and my colleagues at the University of California in Los Angeles among whom was also dr. Patrick Walsh who is now professor and chairman at Johns Hopkins University, and is present here today (**figure 3**). One of the puzzling issues at that time was that on one side we knew that metastatic prostate cancer would respond to hormone treatment for some time but would subsequently progress and kill. It seemed to me that it was necessary to develop

appropriate model systems for this process that would further our understanding and that eventually could be utilised to explore the value of potential new therapies.

### **Example 1. Differentiated functions cannot be preserved in cell culture.**

Up to 1960 many examples showed that differentiated cellular functions could not be preserved in long term cell culture. Enlightenment came in 1966 and 1967 when Yasumura and Sato (1) reported on the development of hormone producing pituitary and adrenal cell lines. The group had previously shown that loss of hormone production in similar systems and loss of hormone responsiveness of adrenal cells was not due to dedifferentiation but due to selective overgrowth by fibroblasts. Impressively the group had developed and clearly described techniques to prevent fibroblast overgrowth by their selective killing and by animal passages of cell lines and other techniques. The example given here (figure 4) shows the dose dependent production of adrenal steroid hormones by either the application of medium from a pituitary cell culture or by exogenous ACTH [2]. This was a major step toward scientific enlightenment.

Around this time I had to take a decision about my research fellowship. Dr. Gordon Sato, the senior scientist of the group accepted me in his laboratory in San Diego in 1969 (figure 5).

**Example 2: Hormone dependent cell cultures of human prostate cancer cannot be established.**

A second issue to which I should like to apply elements of Plato's cave allegory relates to the developments around the subject of my first research project: the establishment of a hormone dependent prostate cancer cell line. At that time, 1969, endocrine dependence of a human cancer line in vitro had never been achieved and was considered to be impossible. Unfortunately, even with the application of the advanced culture technologies in dr. Sato's laboratory and with the generous supply of human prostatic cancer tissue by my mentor dr. Elmer Belt, all attempts to achieve permanent growth of prostate cancer cells in culture were unsuccessful. Also, in years to come, the development of two well established endocrine dependent cell lines, LNCaP in Rochester N.Y. and PC346c in our own laboratory must be considered as lucky and unexplained by mechanisms. Enlightenment based on reproducible methodology is still missing. A video clip was made in 1979 in San Diego and shows prostate cells growing in culture which died after several weeks.

Progress with respect to the development of experimental models for human prostate cancer came with the availability of the immunocompetent nude mouse. Professor Ken Okada present here today (figure 6), was my former research fellow at the University of Würzburg. He was the first one to show viability of prostatic cancer tissue transplanted in the nude mouse during the year 1973 [3]. We worked together under the guidance of my former teacher Professor Hubert Frohmüller at the University of Würzburg, Germany. The histology of this tumour is shown (figure 7). The line of research was continued in Rotterdam as of 1977. During the same year another research fellow, dr. Höhn, succeeded in the establishment of the first permanent transplantable hormone dependent line of prostate cancer [4]. The



tumour growing in a mouse and the moderately differentiated histology of the primary and the transplanted tumour are shown (figure 8). I was obviously delighted to see that persistence of the original goal of my research project of the year of 1969 had finally led to "enlightenment" by developing not only one but 13 permanent transplantable lines in nude mice and several human prostate cancer cell lines based on the efforts of my associates in Rotterdam: dr. W. Höhn, dr. J.C. Romijn, dr. G.J. van Steenbrugge, dr. W. van Weerden and several others (figure 9). These well characterised tumour lines still play a major role as research tools in basic and translational projects world wide and within the co-operative prostate cancer research program of the departments of urology, pathology and endocrinology of Erasmus MC and within the department related company SCURON which has taken charge of the commercial exploitation of the lines [5].

### **Example 3: Randomized studies of radical prostatectomy against no treatment cannot be done.**

As a third example for progress from the shadow state to enlightenment I should like to refer to the issue of radical prostatectomy versus watchful waiting in locally confined prostate cancer. Controversy around this issue has been bitter, commercial interest in early treatment is considerable. The issue has created many animosities between very respectable scientists. In 1977 the lesion eligible for radical prostatectomy, a prostate cancer confined to the prostate, was only diagnosed in about 5% of all cases. This has changed drastically with the arrival of prostate-specific antigen (PSA) as a tool of early detection. My own judgement at the time of my inaugural lecture on 21 September 1977 was that only a randomised study could resolve the issue of early diagnosis and

aggressive versus non-aggressive treatment but that such a study would

be unethical and therefore could not be carried out (figure 10). The

Scandinavian prostate group however decided to do exactly what I

thought could not be done. The group set up a randomised study of

clinical cases not diagnosed by screening, of which the results are now

available. The study which was recently published and was also

presented at today's congress shows a significant prostate cancer

specific survival advantage in favour of radical prostatectomy. At the

same time the group showed that randomisation was ethical and

feasible. As can be seen from these survival curves about two times as

many men died of prostate cancer after an average time of 6.2 years in

the watchful waiting arm than after radical prostatectomy (figure 11).

The large white space above these curves shows that few men are at

risk and confirms our present inability to identify prior to treatment those

cases that may not require aggressive management at all which are

located in the large area above the curves [6]. In this study 17 men

needed to be treated to prevent one cancer death. Here lies one of the

research priorities in urology that should be and will remain at the top of

the agenda until a solution has been found. It took 25 years to come to

this level of "partial enlightenment".

#### **Example 4: Maximal androgen blockade (MAB) proves survival in**

#### **advanced prostate cancer.**

A last issue I wish to address in which progress from the shadow level to enlightenment has occurred during the last 20 years is the question of

maximal androgen blockade (MAB). Maximal androgen blockade entails endocrine treatment of prostate cancer with the simultaneous elimination of testicular and adrenal androgens. Labrie et al. started in

1983 [7], with a small study of 29 patients a major campaign world wide with the presumption that MAB might be better management of prostate cancer than castration alone. The favourable results of a small number of studies which in part were heavily criticised in fact led to the almost world wide introduction of this treatment regimen which was extremely expensive and therefore obviously attractive for the pharmaceutical industry. The combination treatment entailed either castration or an LHRH agonist together with an anti-androgen. Unfortunately, the generally accepted evidence coming from a meta-analysis and one properly conducted large randomised study in the US showed no or minimal advantages of MAB. This has led to the re-establishment of castration of the use of an LHRH agonist as a standard treatment for prostate cancer. The US trial, protocol 105 of SWOG/ Intergroup showed no difference with respect to time to progression and survival. This was confirmed by the only meta-analysis that went back to the original data (figure 12). The small difference of 1.8% at 5 and 0.7% at 10 years in favour of MAB is statistically not significant and is considered by most as clinically irrelevant. The data referred to are almost generally accepted and have led to the reinstitution of castration or the use of an LHRH agonist as standard endocrine treatment of advanced prostate cancer [8]. Clearly: shadows are overcome.

### Unresolved issues

Several other examples but not too many could be added to demonstrate progress in the field. Improvement in the techniques of radical prostatectomy and radiotherapy benefit many of our patients. The list however of important aspects of the disease for which the present state of enlightenment still remains at the 'shadow level' is large (table 1).

As always in situations of uncertainty, opinions are often strongly presented and argumentation is influenced by commercial interest. The progress of science and our capability to move upward on the stairs of Plato's cave depends on the recognition and acknowledgement of ignorance.

Important unresolved aspects of PC	
	<p>Many aspects of prostate cancer remain at the shadow level</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The value of PSA based screening</li> <li>- The proper timing of endocrine treatment</li> <li>- Prevention of prostate cancer</li> <li>- Indications and technique of "watchful waiting"</li> <li>- The role of adjuvant endocrine treatment</li> <li>- Is radical prostatectomy better than radiotherapy?</li> </ul>

table 1 Important unresolved aspects of PC

As long as we state: "I know that I do not know" in situations of uncertainty, the search for scientific truth will go on. Fixed opinions in such situations will lead to stagnation, human suffering and waste of resources. I know that many of my colleagues and even many of those who are here in the room will not agree with some items on this list. For some of the issues there is hope for enlightenment in the nearby future. This relates to the value of screening and the timing of endocrine treatment. Prevention is being studied in very large randomised trials of which the outcome is uncertain due to methodological problems. The proper patient selection for watchful waiting as opposed to aggressive



## Clearly, the controversies around prostate cancer will continue.

early treatment will in part depend on the development of new prognostic factors, a tedious and time consuming process. New developments may come from future contributions of molecular biology. The role of adjuvant endocrine treatment is uncertain at this time and may remain so for years to come.

This short review of issues related to diagnosis and treatment of prostate cancer shows that progress has been extremely slow. Much work needs to be done and prostate cancer will remain an attractive field for clinical and basic scientific investigators for many years to come.

## Epilogue

When I moved to the Netherlands in 1977 I knew intimately the American and the German healthcare systems. I was delighted to see that the Dutch system offered excellent working conditions for clinicians and for clinical scientists. There was a modest financial incentive in the academic small that it was unlikely to determine time investment in the academic setting and divert from academic tasks. I was educated in the spirit of "total patient care". I was taught that once I accepted responsibility for a patient that responsibility could only be delegated under very urgent and specific circumstances. I was delighted to see that I could educate young urologists in the same way and in the same spirit in which the patient always has the most central position. Creativity and enthusiasm fit this way of thinking and also fit the academic environment I found in the Dutch system and specifically in the academic centre of Rotterdam. Unfortunately, major changes have occurred in Dutch healthcare which

make it very difficult to continue practice and the education of urologists in this same way. The rather strict working hours of the staff and residents which are enforced by recent professional laws do not fit the concept of total patient care which characterised my professional background. As a member of the committee that was charged with working out the ethical code of Erasmus MC, the new entity of Academic Hospital and Medical Faculty in Rotterdam, I was surprised to see that the central position of the patient had to be included as a policy statement. Is this because the central position of the patient is threatened? Is it possible that in fact due to recent rulings and legal restraints the patient has lost his central position? The strict enforcement of working hours of staff and residents, the elimination of the contract by situation between patient and doctor, the replacement of this contract by a contract between health insurance carriers and hospital boards all point in this direction. From my educational background it is very difficult to understand how an organisation can take over responsibilities that are strictly related to agreements between the doctor and his patients.

It became clear to me about 4 years ago that my time to function as a department chairman had passed. I decided that I wished to step down earlier than needed and I am happy about the co-operation I found at the level of the University and of the Academic Hospital. It is unusual in our system that the successor of a chairman is already in function at the time of his formal retirement. I am grateful also to professor Bangma (figure 13) who is now the department chairman, for his readiness to take over while I am still around. This is not an easy thing to do. Even more difficult seems to me to develop the vision that is necessary to continue building this department in the future. Clearly, under the changed circumstances, a new generation needs to take over.



This development was only possible with the support of the Board of the University, the Faculty of Medicine and the Academic Hospital. It is impossible to refer to even a small fraction of the details. In the Dutch system and specifically at this medical centre during the last 25 years, growth was only possible on the basis of quality and competition. This applied to the clinical as well as the experimental aspects of our work. Let me give some examples. The development of the clinical and scientific program around stone disease is one of them. In 1984 the Dutch kidney foundation decided to supply **ONE** stone crushing machine, at that time a very major investment. A competition was set up in which all University centres participated and which was won by Rotterdam. A

**Table 2** Statistics 1977 and 2000

	1977 (N)	2000 (N)
New patients	± 425	3189
Sessions / week	9	21
Operations	± 250	1418
Stone treatments / year	30	1054
Clinical staff members	2	10
Scientific staff members	3	9
Resident positions	4	10
EMF positions	0	22
Publications (1976)	5	108

It is impossible to say farewell as the head of this academic department of Urology without looking back. During the last 25 years the department of Urology of this University has gone through a period of remarkable growth both quantitatively and in terms of quality. Some numbers are given here for illustration (**table 2**).

subsequent application to the council of health insurances led to the necessary staff consisting of 3 medical and 2 technical persons. This was later on formalised and together with the necessary funds for exploitation of the program added to the budget of the medical centre, specifically the department of Urology. The number of stone patients per year temporarily rose from 30 to 2,800 and later stabilised around 1,000 treatments per year. The support of the Board of Directors, specifically mr. Barendregt, mr. Hoogendoorn and dr. Minderoop was crucial in this situation. Further support from wealthy Rotterdam foundations gave the possibility to set up a stone research program which is now under dr. Carl Verkoelen still one of the cornerstones of the department.

Similar growth was related to other initiatives specifically to the program on neuro modulation of prof. dr. J.L.H.R. Bosch. His program gave one scientific and two technical staff positions to the department as of 1996. Whatever Bosch applied for was successful. With this successful action Bosch set an example for the rest of the staff.

When I arrived in Rotterdam in 1977 I had a clear vision of how I wanted this department to develop. I saw a department in which the main aspects of urology were strongly represented in their clinical and basic scientific aspects. In order to realise the goal of our medical centre, the translation of research results to the clinic, close co-operation between the basic science units and their clinical counterparts was necessary. It is satisfying for me to see that this goal has been reached and that the 5 sectors of the department, pediatric urology, urodynamics and reconstruction, andrology, stone disease and oncology are functional in this way.

Very little however, could have been achieved without the co-operation of an excellent clinical and scientific staff to whom next to me also the

medical centre owes gratefulness (figure 14). Dr. Petar Maksimovic is the only clinical staff member who was already present when I arrived. I am grateful for his loyalty and co-operation. Sometimes I treated him in an unkind way which I regret. Figure 15 shows the non-clinical scientific staff members. They are the backbone of the Department in terms of quality and continuity. Dr. Ir. Ron van Mastrigt is the most senior and one of the most successful research associates.

But let me go back to the clinic. As you have seen from the brief statistics the department was small in 1977. Thanks to my predecessor, professor Nico Bakker (figure 16) who unfortunately died on the 9th of September 2002, there was high quality clinical work, a urodynamic research unit and a world renowned division of pediatric urology which came back to the department in 1978 and was headed by Bakker's former student, professor Roel Scholte-meijer from July 1979 through January 1993.

During this period and in subsequent years under the leadership of dr. Rien Nijman, national and international fame of pediatric urology in Rotterdam was re-established. The build-up of adult urology to its present state, would have been unthinkable without the help of professor Karl-Heinz Kurth (figure 17) who ran the clinical service virtually single handed from 1978 through 1988. The photograph shows professor Kurth as a member of the Organising Committee of the first Congress on Progress and Controversies in Oncological Urology held in 1983. At the same time he made a major contribution in setting up clinical research in oncology.

Nothing would have been achieved without an excellent administrative and nursing staff. My secretaries Janny Bakker, Marianne Hablaas, Imie Sitskoorn and most recently Ellen van den Berg worked extremely hard and regularly prevented me from making mistakes.



Continuous funding from virtually all Dutch agencies and research foundations was an absolute pre-requisite for the maintenance of high volume and high quality research in all sectors. The scientific staff lived up to this challenge in a very competitive environment. This was reflected in a growing number of peer-reviewed publications and PhD-thesis, parameters that are utilised in the 5-yearly reviews of the Dutch Academy of Sciences and which led to the recent quality judgement "good to excellent and future expectation excellent".

Finally, at this time and place I wish to express my gratitude at a very personal level. First of all I should like to thank all my patients (there are about 2,500) for their faith in me as their urologist. Rotterdam has suffered greatly from German bombardment and occupation. While I often hear that my Dutch is reasonably good, I also know that I just have to open my mouth and everybody knows about my German background. I am also very specifically grateful to the many Jewish patients who have sought my advice and treatment. Their trust and charm has helped me to deal with but not to overcome the guilt complex that is inherent to the second German postwar generation. I have learned that it is possible to forgive but it is impossible and undesirable to forget.

Also, I am grateful to professor Eigorō Okajima present here today who helped me to take my first steps as a clinical urologist in Germany in 1965. Our subsequent friendship has been important to me and resulted in many walking tours in Japan and Europe.

Much of the successful build up of new projects which eventually were eligible for extramural funding was only possible through the activities of the Urological Research Foundation of Rotterdam (SUWO). The first and present board members are shown here (table 3).

The present treasurer, mr. Alfred Knol, saved my life in a situation when I was about to loose totally the financial overview over the dealings of our Foundation.

Mrs. Haya van Someren was instrumental in guiding me to take the initiative of setting up SUWO (figure 18). I am also grateful to the past and present board members who have invested a great deal of time and effort as well as to all those who substantially donated money to make the work of SUWO possible. I am delighted that just prior to my retirement as the secretary of the Foundation I have the opportunity to introduce the second advisory board (table 4). They are shown here together with the first advisory board.

table 3 Urological Research Foundation SUWO, Rotterdam

Former members	Present members
N.J. Schwencke-Bezemer F.H. Schröder P. Bakker N.J. Bakker G. Schallij A. van Schoonhoven	J.M. Nijman, chairman F.H. Schröder, Secretary A.W. Knol, treasurer C.H. Bangma, member E.W. Groenveid, member H.F. Schmale, member

Some of you may be aware of the fact that I will continue my scientific activities and segments of my patient care as of next week. This is a strange retirement. I am very grateful to professor Bangma as well as the Board of Erasmus MC as well as the University for giving me permission to go on. The early entry of professor Bangma and the continuation of my scientific and clinical activities would not have been possible without a generous grant I was privileged to receive from one of my patients, the late Ir. Abe Bonnema, famous Dutch architect who is shown here together with his wife Marcella (figure 19).

table 4 Advisory board

First Committee	Present Committee
- Drs. E.K. Bakker, Raad van Bestuur,	- Marcella J.M. Bonnema – Kok, weduwe
Nationale Nederlanden	van: Ir. Abe Bonnema, architect
- Prof.dr. N.J. Bakker	- Mr. A.A.M. van Agt, Voormalig Minister-President
- R.W.M. Buijs, huisarts	- Prof.Dr. W.H. Crouwel, Ontwperp / oud-directeur Museum Boijmans van Beuningen
Unilever	- C.J. van der Klugt, Oud-President Philips N.V.
- Dr. A. Gisolf, arts	- Mr. F. Korthals Altes, Minister van Staat
- A.H. Heineken	- De heer Coen Moulijn, Sportman
- Mr. F. Korthals Altes, Minister van Justitie	- Mr. Paul Nouwen, Management Adviseur te Rotterdam
- Dr. J.H. Lamberts	- Mevrouw Nelli Rosier-Cooman, Alete
- Mr.Drs. H. Langman, Raad van Bestuur	- Hans J. Simons, Voorzitter Raad van Bestuur Nederlands Instituut voor Zorg en Welzijn
ABN-AMRO	- Drs. K.J. Storm, Voormalig voorzitter Raad van Bestuur AEGON
- A.A. van der Louw, voorzitter K.N.V.B.	- P. Struycken, Beeldend kunstenaar
- Mr. H.H. Nauta, notaris	- H. Wiegel, Oud-Minister
- Mr. J. van Someren, lid eerste Kamer	



I have spoken.

In closing I wish to address music and my family. Music has played an important role in my life. I had in the past and still have difficulty to understand its impact. The fact is that practising music like here at the opening of the European Congress of Urology in Amsterdam in 1990 together with Berit Schrijvershof, Thomas Magyar and the late professor Herman de Voogd has occupied a very large part of my non-professional time. Better than my own words a statement by Margriet de Moor expresses what music means to me and to most of you in the audience: "Music is the most abstract of all arts. Still it is the art that speaks most directly to the heart. We all have things in ourselves which we cannot point at in our daily life, which we seem to have forgotten. We can find those items of our subconscious back in music". I believe that this emotional recall mechanism was and is essential in my life and has given me much of the strength that I needed to "live my job".

For many years I have made extremely long working days and weekends. Often I have slept in the hospital in order to have more time available late in the evening and early in the morning. My family, my wife Maren and the two daughters, Christiane and Isabel have suffered greatly from my professional commitment but have remained supportive to the extremes. I am very grateful and I hope that the damage caused by my attitude will in the end turn out to be limited.

## Prostaatkanker – de controversie gaat door

Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, leden van de Raad van Bestuur Erasmus MC

Geachte collegae, dames en heren,

Na 25 jaar als hoogleraar en hoofd van de afdeling Urologie dienst te hebben gedaan aan deze belangrijke universitaire wil ik graag de traditie volgen en mijn afscheidsrede uitspreken. Ik zal van de gelegenheid gebruik maken tegelijk terug en vooruit te kijken in de tijd en daarbij een aantal onderwerpen bespreken die direct te maken hebben met mijn speciale belangstelling – prostaatkanker.

Vooraf, ik hoop dat u mij dat toestaat, zou ik echter graag terug willen gaan naar een bijzondere ervaring die ik heb opgedaan gedurende de laatste jaren op de middelbare school. Deze heeft mijn manier van denken en ook de wijze waarop ik later geprobeerd heb mijn academische ambities waar te maken in belangrijke mate beïnvloed.

Als vijftienjarige werd ik als één uit vijftientwintig scholieren op een Duits gymnasium in mijn geboortplaats Kassel uitgekozen te participeren in een experimentele tak die ondermeer inzicht dat voor ons maatschappijleer en filosofie een verplicht hoofdvak was. Gedurende de filosofielessen werd ik geconfronteerd met 'de allegorie van de grot' uit Plato's groot werk "De Staat". In onze discussies die meerdere weken duurden, werd de grote invloed die de 'grotvergelijking' had op het Europees filosofisch denken, op het ontwikkelen van de religies van de westerse wereld en op het begrijpen van de menselijke natuur uitvoerig

besproken. Terwijl ik grote twijfels bleef houden met betrekking tot Plato's visie van de filosoof als de beste staatsman was ik gefascineerd door het idee dat menselijke waarneming beperkt is tot schaduwen waarvan de ware natuur alleen met veel inspanning duidelijk kan worden en dat daardoor een hoger niveau van verlichting kan worden bereikt. Willt u mij toestaan dat ik met u terugga naar Plato's allegorie van de grot en dat ik refereer aan één van de beroemde dialogen van Socrates met Glaucon, één van zijn studenten (figuur 1).

Socrates sprak: "Je zou onze natuurlijke toestand wat de ontwikkeling naar verlichting betreft met de volgende situatie kunnen vergelijken. Stel je een aantal mensen voor in een onderaardse, grotachtige woning, met een naar het daglicht toegekeerde ingang langs de volle breedte van de grot. Ze zijn daar van jongs af aan opgesloten aan handen en voeten en aan hun nek gebond zodat ze daar moeten blijven en alleen recht voor zich uit kunnen kijken want vanwege de boeien zijn ze niet in staat zich om te draaien. Verder is er licht van een vuur dat hoog en ver boven hen brandt, achter hen, en tussen het vuur en de gevangenen een weg in de hoogte waarlangs je moet voorstellen dat een muurtje is aangelegd zoals bij een poppenkast voor het publiek en een scheidswand staat waarboven de poppen worden getoond. Langs dat muurtje moet je nu mensen allerlei voorwerpen zien dragen die boven het muurtje uitstekten en waarvan de schaduwen zichtbaar zijn in de grot".

Glaucon antwoordt: "Dit is een vreemde vergelijking en vreemde gevangenen". Socrates: "Ze lijken op ons. Want wat dacht je, hebben zulke mensen om te beginnen van zichzelf of van elkaar ooit iets anders gezien dan de schaduwen die door het vuur op de tegenover hen liggende wand van de grot worden geworpen?"

Glaucon: "Nee dat kan niet. Als ze inderdaad gedwongen zijn hun hele leven hun hoofd onbeweeglijk te houden. Hetzelfde geldt ook voor de dingen die langs worden gedragen. Dus als zij in staat zouden zijn met elkaar te praten zouden zij vervolgens denken, wanneer één van de voorbijgangers spreekt, dat het geluid werd gemaakt door de passerende schaduw.

**De waarheid zou voor deze gevangenen dus logischerwijs niets anders zijn dan de schaduwen van de voorwerpen die zij niet**

**konden zien.**

Plato gaat dan verder en ontwikkelt zijn visie van de filosoof als de beste staatsman. Een gevangene die uit de grot wordt gehaald en die met veel pijn de natuur van het licht en de waarheid achter de schaduwen leert kennen kan of een status van verdere verlichting bereiken en leren in de "bovenwereld" te blijven of hij kan terugvallen in de "onderwereld" waar de schaduwen blijvend worden beschouwd als de ware natuur van alle dingen. Diegene die blijft in de "bovenwereld" zal gebruik maken van de mogelijkheid haar ware natuur als filosoof beter te begrijpen.

**Onze keuze: verblijven in 'de wereld van schaduwen' of de pijnlijke weg naar verlichting van de bovenwereld betreden.**

Deze rede is niet het juiste tijdstip en de juiste plaats de gedachten van Plato verder te volgen. De allegorie van de grot heeft mij als student en later als klinisch wetenschapper getroffen door de diepe waarheid die ligt in de vergelijking van onze eigen onkennis met die van de gevangenen in de "onderwereld van de grot" voor wie de schaduwen van voorwerpen de uiterste realiteit betekenen. Het insisteren op schaduwen leidde in het



Ik heb een aantal voorbeelden gekozen die de vooruitgang weergeven van onkennis op het schaduwniveau naar het niveau van hoger wetenschappelijke verlichting en die onderdeel zijn van ontwikkelingen die hebben plaatsgevonden met of zonder mijn directe betrokkenheid gedurende de afgelopen 35 jaar binnen mijn speciaal werkterrein, prostaatkanter. Aan het einde van dit gedeelte van mijn toespraak zal ik dan een aantal van de nog overgebleven "schaduw" beschrijven en onze momentele moeilijkheden als zodanig proberen te begrijpen.

### **Ogenschijnlijke wetenschappelijke waarheid kan best onderdeel zijn van Plato's 'schaduwwereld'.**

de groot verblijft.  
de schaduwten ervaart in zijn proces van verlichting wanneer hij buiten gevangenen die uit de groot stijgt en de ware natuur van de dingen achter naar wetenschappelijke waarheid is met de ervaring van één van de "schaduwkennis" van Plato's "onderwereld" en hoe vergelijkbaar de weg hoeveel van onze "professionele waarheid" vergelijkbaar is met de kunnen worden verbeterd indien wij allen met elkaar zouden realiseren manier waarop we de medische praktijk uitoefenen belangrijk zou daarvan kon zijn op menselijk lijden en op de kosten. Het lijkt mij dat de bepaald was door wetenschappelijke vergissing en hoe groot de invloed heersende mening betreffende aspecten van de medische praktijk waarheid en verlichting. Ik was vaak geschokt te zien hoezeer op basis van het geloof in schaduwten die worden opgevat als de uiterste oorlogen plaatsvonden en veel mensen zijn al of zullen worden gedood menselijke vergissingen. In het verleden maar ook in de toekomst zullen verleden en leidt nog steeds tot belangrijke wetenschappelijke maar ook

Mijn fascinatie en betrokkenheid bij problemen rond prostaatkanker was met name afkomstig van de interactie met één van mijn klinische leraren, professor Elmer Belt in Los Angeles (figuur 2), die ik gedurende het eerste jaar van mijn urologische opleiding ontmoette. Dr. Belt nam de moeite mij de techniek van de totale perineale prostatectomie aan te leren en gaf toestemming tot retrospectief onderzoek van zijn in die tijd enorm grote reeks van 600 totale prostatectomieën die hij gedurende zijn hele leven ter genezing van prostaatkanker had verricht. Ik leerde gauw beseffen dat grote delen van onze wetenschappelijke visie op het terrein van prostaatkanker behoorde bij de schaduwwereld van Plato. Ik was diep onder de indruk van het enorm grote aantal open vragen die gedurende mijn gesprekken met dr. Belt en met mijn andere collegae aan de University of California in Los Angeles naar voren kwamen. Hierbij behoorde ook dr. Patrick Walsh, nu hoogleraar Urologie en hoofd van een befaamde kliniek aan de Johns Hopkins University en die vandaag hier aanwezig is (figuur 3). Eén van de raadselachtige open vragen op dat tijdstip betrof de hormoonafhankelijkheid van prostaatkanker. Aan één kant wisten wij dat bij onttrekking van het mannelijke hormoon de meeste tumoren met een remissie zouden reageren maar dat dit wel werd gevolgd door progressie en uiteindelijk de dood van de patiënt. Ik concludeerde hieruit dat het nodig was modelsystemen te ontwikkelen om het proces van progressie naar hormoononafhankelijkheid in kaart te brengen en zo te kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

**Voorbeeld 1. Gedifferentieerde functies kunnen in cellen niet in stand worden gehouden.**



Tot 1960 werden er in de literatuur veel voorbeelden beschreven dat gedifferentieerde cellines in cellweken niet in stand konden worden gehouden. Verlichting kwam in 1966 en 1967 door Yasumura en Sato die berichten over de ontwikkeling van de hormoonproducerende cellijnen uit de hypofyse en de bijnier [1]. Deze groep had eerder aangetoond dat het verlies van hormoonproductie na verloop van tijd in soortgelijke systemen en ook het verlies van hormoonafhankelijkheid van de bijniercellen niet veroorzaakt was door differentiatie maar door selectieve overgroei van sneller groeiende bindweefselcellen of fibroblasten. Dit stelde op indrukwekkende nieuwe ontwikkelingen van technieken die duidelijk werden beschreven waarbij de overwoekering door fibroblasten kon worden voorkomen door hun selectieve doding door diepassages en andere technieken. Het voorbeeld dat wordt gegeven in **figuur 4** toont de dosisaafhankelijke productie van bijniersteroiden door toevoeging van een groeimedium van de hypofysaire cellweek of door toevoeging van exogeen ACTH (adrenocorticotroop hormoon) [2]. Dit was een belangrijke stap in de richting van wetenschappelijke verlichting.

Rond deze tijd moest ik een beslissing nemen met betrekking tot mijn onderzoek fellowship. Dr. Gordon Sato, de leidinggevende wetenschapper van de groep, accepteerde mij in zijn laboratorium in San Diego in 1969 (**figuur 5**).

## **Voorbeeld 2. Hormoonafhankelijke cellweken van menselijk prostaatkanker weetsel kunnen niet worden gemaakt.**

Het tweede onderwerp waarop ik de elementen van Plato's allegorie van de grot zou willen toepassen heeft te maken met ontwikkelingen rond mijn eerste onderzoeksproject: het maken van een hormoonafhankelijke prostaatkanker cellijn. In 1969, gedurende de tijdsperiode van mijn

fellowship, was het aankweken van een hormoonafhankelijke menselijke prostaatkanker cellijn nooit gelukt en werd door velen als onmogelijk ingeschat. Helaas lukte het zelfs niet een dergelijke cellijn te kweken met de toepassing van de geavanceerde celkweektechnieken, die in Dr. Sato's laboratorium werden gebruikt, en met de genereuze beschikbaarstelling van veel prostaatkankerweefsel door mijn mentor Elmer Belt. In de navolgende jaren werden wereldwijd twee van dergelijke cellijnen beschreven: de LNCaP cellijn in Rochester New York en de PC346c cellijn in ons eigen laboratorium. Het kweken van deze lijnen moet als een gelukstoeval worden opgevat en is niet reproduceerbaar voor andere onderzoekers, de mechanismen blijven namelijk onbekend. "Verlichting" bleef uit tot op heden.

Vooruitgang wat betreft de ontwikkeling van experimentele modellen voor menselijk prostaatkanker kwam met de beschikbaarheid van de immuun incompetent "naakte" muis. Professor Ken Okada (figuur 6), mijn onderzoeksfellow uit de tijd die ik aan de Universiteit van Würzburg, Duitsland onder leiding van professor Hubert Frohmüller heb doorgebracht, was de eerste die gedurende het jaar 1973 aantoonde en publiceerde dat prostaatkankerweefsel over langere tijdspannen in de naakte muis in leven kon worden gehouden [3]. De histologie (of weefselstructuur) van deze tumor wordt in figuur 7 weergegeven. Deze onderzoeksrichting werd vanaf 1977 in Rotterdam voortgezet. Gedurende hetzelfde jaar kon een andere onderzoeksfellow, dr. Willibald Höhn, succesvol hormoonafhankelijk menselijk prostaatkankerweefsel voortplanten van muis tot muis [4]. Een naakte muis met de daarin groeiende tumor, de matig gedifferentieerde histologie van de primaire tumor en de histologie van de getransplanteerde tumor zijn weergegeven in **figuur 8**. Het was voor mij een groot plezier te zien dat het persisteren

Als een derde voorbeeld voor de vooruitgang van de schaduwstatus tot verlichting zou ik willen refereren aan het probleem van de radicale prostatectomie en de vraag of hierdoor een verbetering van de overleving ten opzichte van een afwachterende houding kan worden bewerkstelligd. De controverse rond dit onderwerp was bitter, het commercieel belang in de vroegtijdige behandeling is groot. Het onderwerp heeft geleid tot veel vijandelijkheid tussen zeer respectabele wetenschappers. In 1977 werd de laesie binnen de prostaat die door radicale prostatectomie effectief kan worden behandeld in maar 5% van alle gevallen gediagnosticeerd. Dit veranderde op drastische wijze met

### **Voorbeeld 3: gerandomiseerde studies die radicale prostatectomie en uitgestelde behandeling vergelijken**

[5].

op het oorspronkelijke doel van mijn onderzoeksproject in het jaar 1969 uiteindelijk tot "verlichting" heeft geleid en wel tot de ontwikkeling van niet alleen maar één maar in totaal dertien transplanteerbare prostaatkankerlijnen in de naakte muizen. Het resultaat van deze onderzoeksinspanning is naast een groot aantal technische medewerkers te danken aan Dr. Höhn, Dr. J.C. Romijn, Dr. G.J. van Steenbrugge en Dr. W. van Weerden (figuur 9). De goed gekarakteriseerde tumorlijnen in de naakte muizen spelen nog steeds een belangrijke rol als modellen in het basale en translationele onderzoek in veel laboratoria in de wereld en binnen het coöperatieve prostaatkankeronderzoeksprogramma van de afdelingen urologie, pathologie en endocrinologie van het Erasmus MC. De binnen de afdeling Urologie gevestigde SCURON BV heeft de verantwoordelijkheid overgenomen om de exploitatie van de tumorlijnen te commercialiseren



de komst van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) als een middel voor de vroege detectie. Mijn eigen inschatting op het tijdstip van mijn inaugurele rede op 21 september 1977 was dat alleen een gerandomiseerde studie kon bijdragen tot de oplossing van de problemen rond de vroegdiagnose en agressieve behandeling in vergelijking tot de niet agressieve meer afwachtcende behandeling. Tegelijk was ik van mening dat een dergelijke studie onethisch zou zijn en dat deze daarom niet zou kunnen worden uitgevoerd. **Figuur 10** toont de titelpagina van mijn inaugurele rede gegeven op 21 september 1977. De Scandinavische prostaatkankergroep (SPG) besloot echter exact te doen wat ik voor onmogelijk hield: de groep ontwierp een gerandomiseerde studie waarin klinische gevallen werden ingesloten die niet door screening waren gedetecteerd. De resultaten werden op 12 september 2002 in het New England Journal gepubliceerd en werden in uitgebreidere vorm vandaag tijdens ons congres gepresenteerd. De studie toont een significant verschil in prostaatkankerspecifieke overleving ten gunste van de met radicale prostatectomie behandelde patiënten. Tegelijk laat deze groep zien dat randomisatie mogelijk en ethisch verantwoord was. De in **figuur 11** weergegeven overlevingscurves tonen aan dat met afwachtcende behandeling ongeveer twee keer zoveel mannen aan prostaatkanker overleden dan na radicale prostatectomie. De grote witte ruimte boven deze curves wijst er echter op dat binnen de aangegeven observatieperiode maar weinig mannen met prostaatkanker hieraan ook overlieden. Dit wijst op onze ontbrekende vaardigheid voorafgaande aan behandeling de gevallen te identificeren die een hoog risico hebben aan prostaatkanker dood te gaan en deze te scheiden van deze groep waarbij agressieve behandeling misschien niet nodig is [6]. In deze studie moesten 17 mannen worden behandeld teneinde één sterfgeval aan kanker te



voorkomen. Hier ligt één van de hoogste prioriteiten voor toekomstig

onderzoek in de urologie voor de nadere en verdere toekomst. Een

oplossing moet worden gevonden. Het verbaast mij dat het meer dan 25

jaar duurde tot het beschreven niveau van "partiele verlichting" werd

bereikt.

#### **Voorbeeld 4: maximale androgeen blokkade (MAB) verbetert de overleving van patiënten met uitgezaaide prostaatkanker.**

Uiteindelijk zou ik graag nog aandacht willen besteden aan een ander

onderwerp waarop vooruitgang kon worden geboekt van het

"schaduwniveau" naar "verlichting" gedurende de laatste 20 jaar namelijk

de maximale androgeen blokkade (MAB). Maximale androgeen blokkade

beschrijft een vorm van endocriene behandeling van prostaatkanker

waarbij simultaan de mannelijke hormonen uit de teelballen en uit de

bijnier worden uitgescheiden. Labrie en medewerkers publiceerden in

1983 een kleine studie van 29 patiënten die op deze wijze werden

behandeld en leidden daarmee een zeer grote onderzoeksinspanning, in

die uitging van de werkhypothese dat MAB aan patiënten met

prostaatkanker betere vooruitzichten bood dan castratie, dat wil zeggen

het verwijderen van het mannelijke hormoon uit de teelballen alleen [7].

De gunstige resultaten die werden verkregen met een klein aantal

studies die tegelijk zwaar werden bekritiseerd, hebben in feite geleid tot

de wereldwijde introductie van de maximale androgeen blokkade, een

vorm van behandeling die extreem kostbaar en daarom zeer attractief is

voor de farmaceutische industrie. De combinatiebehandeling werd meest

gebruikt als een combinatie van of castratie of een LHRH (luteïne

releasing hormone) samen met een anti-androgeen. Helaas toonden de

beslissende studies, algemeen geaccepteerde meta-analyse en de

**Niet opgeloste problemen**

Verschillende andere onderwerpen, maar niet grote aantallen, zouden kunnen worden toegevoegd om vooruitgang in het onderzoeksveld te documenteren. Van de belangrijke verbetering van de techniek van de radicale prostatectomie en de radiotherapie hebben veel patiënten voordeel. De lijst die in **tabel 1** wordt weergegeven en die belangrijke onopgeloste aspecten van de problemen rondom prostaatkanker bevat is echter groot. Zoals altijd in situaties van onzekerheid worden meningen vaak met veel nadruk gepresenteerd en is de argumentatie beïnvloed door commercieel belang. De vooruitgang van de wetenschap en onze vaardigheid om ons op de trap van Plato naar boven te bewegen hangt af van het herkennen en het toegeven van onze eigen onkennis. Zolang wij in situaties van onzekerheid bereid zijn te constateren dat "wij weten

[8]. De schaduwwereld is hier duidelijk overwonnen.

standaard endocriene behandeling van voortgeschreden prostaatkanker institutie van castratie of het gebruik van een LHRH agonist als een wetenschappelijke waarheid geaccepteerd en hebben geleid tot de re-klinisch niet relevant beschouwd. Deze gegevens zijn bijna overal als MAB is statistisch niet significant en wordt door de meeste clinici als kleine verschil van 1.8% na 5 jaar en 0.7% na 10 jaar ten gunste van de de meeste MAB trials konden worden geanalyseerd (**figuur 12**). Het analyse die gebruik maakte van alle oorspronkelijke gegevens en waarin tot progressie en overleving. Dit werd bevestigd in de enige meta-cöperatieve SWOG / Intergroup toonde geen verschil wat betreft de tijd blokkade. De studie vanuit de Verenigde Staten, protocol 105 van de maar minimale voordelen ten gunste van de maximale androgeen laatste gerandomiseerde studie in de Verenigde Staten, geen of alleen

Vastliggende meningen in zulke situaties leiden tot stagnatie, tot menselijk leed en verspilling van geld. Ik weet dat veel van mijn collega's en zelfs veel van diegenen die bij mijn afscheidssrede afwezig zijn, het niet eens zullen zijn met een aantal van de op de lijst aangegeven onderwerpen. Voor enkele van de aangegeven problemen mag worden gehoopt op verlichting in de nabije toekomst. Dat geldt met name voor de vaststelling van de waarde van de vroege opsporing van de prostaatkanker en van het beste tijdstip voor het instellen van endocriene behandeling. Preventie wordt onderzocht in grote gerandomiseerde studies waarvan het resultaat als gevolg van methodologische problemen onzeker is. De meest doelmatige selectie van patiënten voor een afwachtcende behandeling (watchful waiting) in vergelijking met agressieve vroegtijdige behandeling zal voor een deel afhangen van de

**tabel 1** Belangrijke niet opgeloste problemen rond prostaatkanker

<p>Veel aspecten van prostaatkanker bevinden zich nog op het schaduw niveau</p> <p>- De waarde van screening met PSA</p> <p>- Het beste tijdstip voor het begin met endocriene behandeling</p> <p>- Preventie van prostaatkanker</p> <p>- Indicatie en technieken voor uitgestelde behandeling (watchful waiting)</p> <p>- De rol van adjuvante endocriene behandeling</p> <p>- Is radicale prostatectomie beter dan radiotherapie?</p>	<p><b>Belangrijke niet opgeloste problemen rond prostaatkanker</b></p>
---	--

voortgang vinden.  
dat wij niet weten" wil het zoeken naar de wetenschappelijke waarheid



Toen ik in 1977 in Nederland arriveerde kende ik heel goed het Amerikaanse en het Duitse systeem van gezondheidszorg. Ik was verheugd te zien dat de mogelijkheden voor klinici en klinische wetenschappers binnen het Nederlandse systeem uitstekend waren. De mate van extra beloning voor het bedrijven van particuliere patiëntenzorg aan de academische ziekenhuizen was gering en moedigde niet aan tot extra tijdsinvestering ten behoeve van een hogere omzet. De praktijkvoering leidde zeker niet af van de academische taken - ik was opgevoed in de geest van wat mijn Amerikaanse leraren "total patient care" noemden. Mij werd duidelijk gemaakt dat verantwoordelijkheid die men één keer op zich nam voor een patiënt alleen onder zeer bijzondere omstandigheden gedelegeerd kon worden. In principe bleef men 24 uur per dag en 7 dagen per week verantwoordelijk voor zijn eigen patiënt. Verheugend was het voor mij te zien dat ik in Nederland de mogelijkheid

## Epiiloog

### De controverses rond prostaatkanker zullen nog blijven bestaan.

ontwikkeling van nieuwe prognostische factoren, een op detail gericht tijdsverslindend proces. Nieuwe ontwikkelingen worden verwacht vanuit toekomstige bijdragen van de moleculaire biologie. De rol van adjuvante endocriene behandeling is momenteel onzeker en zal waarschijnlijk ook in de toekomst voor zeer lange tijd onzeker blijven. Dit korte overzicht van onderwerpen die gerelateerd zijn aan de diagnose en behandeling van prostaatkanker toont dat vooruitgang in de afgelopen decennia extreem langzaam was. Veel werk moet nog worden verricht en prostaatkanker zal in de komende jaren een attractief onderzoeksgebied blijven voor klinici en basaal gerichte wetenschappers.



kreeg jonge urologen op dezelfde wijze en in dezelfde geest op te leiden  
 waarbij de patiënt altijd de meest centrale positie innam. Creativiteit en  
 enthousiasme passen bij deze manier van denken. De academische  
 omgeving die ik in het Nederlandse systeem en specifiek in het  
 Academisch Ziekenhuis Rotterdam aantrof, had daar ook baat van.  
 Ongelukkigergewijs traden in de laatste jaren belangrijke veranderingen op  
 in het Nederlandse gezondheidsstelsel die het voor mij zeer moeilijk  
 maakten mijn patiëntenzorg en mijn manier van opvoeding van jonge  
 urologen op dezelfde wijze voort te zetten. De nogal strikte  
 werktijdregelingen van stafleden en assistenten die door wetgeving  
 werden opgelegd, pasten niet bij mijn professionele achtergrond van  
 "total patient care". Als lid van het comité dat werd gevraagd de  
 toekomstige visie en de ethische code van de nieuwe entiteit van  
 Academisch Ziekenhuis en Medische Faculteit, het Erasmus MC, uit te  
 werken was ik verbaasd te zien dat de centrale positie van de patiënt  
 nadrukkelijk in het document moest worden opgenomen. Was dit nodig  
 omdat de centrale positie van de patiënt bedreigd is? Is het mogelijk dat  
 de patiënt ten gevolge van recente maatregelen en wetten deze positie  
 al heeft verloren? De strikte doorzetting van vaste werktijden van staf en  
 assistenten, het laten vervallen van de contractuele binding tussen  
 patiënt en zijn arts, de vervanging van dit contract door een contract  
 tussen verzekeraars en ziekenhuis directies wijst in deze richting. Vanuit  
 mijn medische opvoeding gezien is het voor mij moeilijk te begrijpen hoe  
 een organisatie verantwoordelijkheden kan overnemen en de daarbij  
 behorende financiële aspecten kan behartigen die juist onderdeel  
 uitmaken van afspraken tussen de arts en zijn patiënt.

Ongeveer 4 jaar geleden werd mij duidelijk dat ik mijn functie als  
 afdelingshoofd met alle daaraan vastzittende verantwoordelijkheden

liever wilde overdragen. Ik besloot eerder van deze functie terug te treden dan noodzakelijk was en ik ben blij over de medewerking die ik op het niveau van de Universiteit en het bestuur van het Academisch Ziekenhuis hierbij ondervond. Het gebeurt in ons systeem niet vaak dat de opvolger van een hoogleraar afdelingshoofd deze functie reeds vervult voorafgaande aan diens pensionering. Ik ben professor Bangma, het nieuwe afdelingshoofd, dankbaar voor zijn bereidheid alle functies over te nemen terwijl ik nog als staflid aanwezig ben (**figuur 13**). Dit is voor beide partijen een niet eenvoudig punt. Nog veel moeilijker lijkt het mij echter in de bestaande, sterk veranderde situatie van de Nederlandse gezondheidszorg een visie op te bouwen betreffende de toekomstige ontwikkeling van onze kliniek. Als deze visie bij de oude generatie ontbreekt is het noodzakelijk dat een nieuwe generatie overneemt. Ik wens professor Bangma voor de toekomst veel succes toe.

Tot ziens zeggen als hoofd van deze sterk academisch georiënteerde urologische kliniek is niet mogelijk zonder even terug te kijken. Gedurende de afgelopen 25 jaar hebben de afdeling en het instituut Urologie van Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam zowel kwalitatief als ook kwantitatief een periode van opmerkelijke groei doorgeemaakt. **Tabel 2** geeft een kort overzicht van deze ontwikkeling in getallen. Deze ontwikkeling was alleen mogelijk met steun van het College van Bestuur van de Universiteit, specifiek van de Faculteit der Geneeskunde en met de steun van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

Het is onmogelijk in deze toespraak ook maar een kleine fractie van de details te noemen die hiertoe hebben bijgedragen. In het Nederlandse systeem en specifiek aan ons medisch centrum was gedurende de afgelopen 25 jaar groei alleen mogelijk op de basis van kwaliteit en competitie. Dit geldt zowel voor de klinische als ook voor de wetenschappelijke aspecten van ons werk.

Hier volgen een aantal voorbeelden. De ontwikkeling van het klinische en het wetenschappelijke programma rond de steenvorming in de urinewegen is één voorbeeld. In 1984 besloot de Nierstichting Nederland één steenvergruizer ter beschikking te stellen. Op dat moment was dat een zeer forse investering. Alle universitaire centra kregen de mogelijkheid op een competitieve basis mee te dingen om het apparaat. De eerste en enige steenvergruizer in Nederland werd toegekend aan Rotterdam. Een navolgende sollicitatie voor toekenning van de voor de exploitatie noodzakelijke middelen bij de Gezondheidsraad was

tabel 2 Statistiek 1977 en 2000

1977 (N)	2000 (N)	
± 425	3189	Nieuwe patienten
9	21	Poliklinische sessies / week
± 250	1418	Operaties
30	1054	Steenbehandelingen / jaar
2	10	Klinische stafleden
3	9	Niet klinische wetenschappelijke stafleden
4	10	Arts assistenten
0	22	EMF posities
5	108	Publicaties (1976)



eveneens succesvol en leidde tot 5 nieuwe stafplaatsen, 3 artsen en twee verpleegkundige/technische personen. Deze aanvankelijk tijdelijke toekenning werd later samen met het voor de exploitatie noodzakelijke budget geformaliseerd. De middelen werden toegevoegd aan het budget van het centrum en met name aan budget en formatie van de afdeling Urologie. Het aantal steenpatiënten dat voor de komst van de steenvergruizer ongeveer 30 per jaar bedroeg, steeg tot 2.800 per jaar en stabiliseerde zich later rond de 1.000 behandelingen per jaar. De ondersteuning van de Raad van Bestuur, specifiek door de heren Barendregt, Hoogendoorn en Minderop was in deze situatie van doorslaggevende betekenis. Door de steun die werd verregen vanuit een aantal Rotterdamse stichtingen werd het mogelijk een steenonderzoek programma op te bouwen. Dit programma is onder leiding van dr. Carl Verkoelen nu nog steeds één van de hoekstenen van de afdeling Urologie.

Soortgelijke groei ontstond ook door andere initiatieven, met name door de financiering van het programma neuromodulatie van de blaasfunctie onder leiding van professor dr. J.L.H. Ruud Bosch. Zijn programma voegde vanaf 1996 één wetenschappelijk en twee technische stafmedewerkers alsmede exploitatiemiddelen toe aan het budget van de afdeling. Bosch gaf daarmee een voorbeeld aan andere stafleden. Nagenoeg al zijn projectaanvragen waren met succes bekrond.

Toen ik in 1977 in Nederland arriveerde had ik een duidelijke visie hoe de afdeling Urologie zich verder moest ontwikkelen. Ik zag vóór mij een afdeling waarin de meest belangrijke aspecten van de urologie wat de kliniek en het daaraan gerelateerde basale onderzoek betreft sterk tot ontwikkeling moesten komen. Dit paste bij de doelstellingen van ons



medisch centrum. De vertaling van onderzoeksresultaten naar de kliniek vereiste nauwe samenwerking tussen de basaal gerichte eenheden en de klinische partners van de desbetreffende onderdelen van het vak. Het is bevreemdend voor mij te zien dat dit doel bereikt is en dat de 5 sectoren van de afdeling, de kinderurologie, de urodynamica en reconstructieve urologie, de andrologie, de steenvorming in de urinewegen en de oncologie op deze wijze functioneren.

Heel weinig had echter bereikt kunnen worden zonder de coöperatie van een uitstekende klinische en wetenschappelijke staf en loyaal personeel op alle fronten (**figuur 14**). Dr. Petar Maksimovic was als enig klinisch staflid al aanwezig toen ik arriveerde. Ik ben dankbaar voor zijn loyaliteit en medewerking die ik mocht ontvangen ondanks het feit dat ik niet altijd op een vriendelijke wijze met hem ben omgegaan hetgeen mij spijt.

**Figuur 15** toont de stafleden aan de experimentele kant. Zij vormen een blijvend structureel element en hebben stimulerend continuïteit gegeven aan het experimentele werk binnen het instituut Urologie. Dr. Ir. Ron van Mastriht is de langst aanwezige en een van de meest succesvolle onderzoeksmedewerkers.

Hierbij was de steun van een uitstekende administratieve en verpleegkundige staf essentieel. Onder meer mijn secretarissen, Janny Bakker, Marianne Hablaas, Karin van Alphen, Imie Sitskoorn en meest recent mijn assistente Ellen van den Berg hebben extreem hard meegewerkt en hebben met regelmaat fouten voorkomen die ik anders gemaakt zou hebben.

Maar laat u mij nog eens teruggaan naar de kliniek. U zag uit de beknopte statistiek dat de afdeling in 1977 erg klein was. Dankzij de inspanningen van mijn voorganger, professor dr. Nico Bakker

(figuur 16), die helaas op 9 september van dit jaar is overleden, werd er klinisch werk op een hoog niveau verricht, ontstond er een urodynamische onderzoeksgroep en een subafdeling kinderurologie die over de hele wereld bekend was. Deze subafdeling viel vanaf 1978 weer onder de afdeling Urologie en werd dan in eerste instantie vanaf 1979 tot januari 1993 geleid door professor Bakker's oud-leerling professor dr. Roel Scholtmeijer. Gedurende deze periode en in de daaropvolgende jaren kon onder de leiding van dr. Rien Nijman, de nationale en internationale naamsbekendheid opnieuw worden opgebouwd. De ontwikkeling van de volwassenen urologie tot het nu bestaande niveau zou ondenkbaar zijn geweest zonder de hulp van professor dr. Karl-Heinz Kurth die de kliniek van 1978 tot 1988 vrijwel zelfstandig en met veel zicht voor detail leidde. **Figuur 17** toont professor Kurth als lid van het organiserend comité van het eerste congres "Progress and Controversies in Oncological Urology (PACIOU)" dat in 1983 werd gehouden. Gelijktijdig leverde Kurth een belangrijke bijdrage bij het opzetten van het klinische onderzoek in de oncologie.

Continuïteit wat betreft de stroom van extramurale fondsen die moesten komen van bijna alle Nederlandse agentenschappen en onderzoeksstichtingen was een absolute voorwaarde voor het instandhouden van een groot volume onderzoek van goede kwaliteit in alle vijf sectoren. De klinische en wetenschappelijke staf conformeerden zich met de hieraan gestelde eisen in een zeer competitieve omgeving. Dit vond zijn neerslag in een groeiend aantal promoties en publicaties in topjournals. Deze parameters werden vervolgens gebruikt in de vijfjaarlijkse landelijke beoordelingen van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) die uiteindelijk leidden tot het

meest recente oordeel "goed tot excellent, toekomstverwachting: excellent".

Uiteindelijk zou ik nog mijn dankbaarheid op een zeer persoonlijk niveau willen uiten. In eerste instantie zou ik mijn ongeveer 2.500 patiënten willen bedanken voor het vertrouwen dat zij in mij als hun uroloog hebben gegeven. Rotterdam heeft door Duitse bombardementen en de daarop volgende bezetting zeer moeten lijden. Terwijl vaak werd gezegd dat mijn Nederlands redelijk goed is, was mij toch duidelijk dat mijn Duitse achtergrond reeds na enkele woorden in de Nederlandse taal hoorbaar was. Ik ben ook dankbaar dat zoveel Joodse patiënten mij hebben geconsulteerd en zich door mij hebben laten behandelen. Hun vrouwen en vriendelijkheid heeft mij in belangrijke mate geholpen met het schuldcomplex om te gaan dat ik, zoals zoveel anderen van mijn generatie, heb ten opzichte van het gebeuren gedurende de Tweede Wereldoorlog. Door hen werd mij duidelijk dat het mogelijk is te vergeven maar dat vergeten onmogelijk en ongewenst is.

Ik wil ook dr. Eigorō Okajima danken die vandaag hier aanwezig is en die mij als fellow in de urologie in Duitsland geholpen heeft mijn eerste stappen in het vak urologie te nemen. Onze blijvende vriendschap was en is voor mij belangrijk en heeft geleid tot een aantal grote gemeenschappelijke wandelingen in Japan en in Europa.

Grote delen van de wetenschappelijke ontwikkeling en het ontstaan van nieuwe projecten die uiteindelijk leidden tot extramurale steun werd alleen mogelijk door de activiteiten van de Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SUWO) te Rotterdam. De namen van de eerste en van de tegenwoordige leden van het Bestuur zijn in **tabel 3** weergegeven.

Oude bestuursleden	
N.J. Schwencke-Bezemer	J.M. Nijman, voorzitter
F.H. Schröder	F.H. Schröder, secretaris
P. Bakker	A.W. Knol, penningmeester
N.J. Bakker	C.H. Bangma, lid
G. Schallij	E.W. Groenveid, lid
A. van Schoonhoven	H.F. Schmale, lid

tabel 3 Bestuursleden Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek SUWO, Rotterdam

Mevrouw Haja van Someren (figuur 18) nam het initiatief en gaf de leiding bij het opzetten van de SUWO en van het eerste Comité van Aanbeveling. Ik ben samen met de instelling alle bestuursleden dankbaar die veel tijd en inspanning hebben geleverd ten behoeve van de SUWO en natuurlijk ook diegenen die op substantiële wijze met donaties het werk van de SUWO mogelijk hebben gemaakt.

Het verheugt mij dat ik kort voor mijn pensionering als secretaris van de SUWO in de gelegenheid ben het tweede Comité van Aanbeveling te introduceren (tabel 4). De tegenwoordige penningmeester van de SUWO, de heer Alfred Knol, RA, heeft mij gered in een situatie toen ik op het punt stond het financiële overzicht over de handelingen van onze stichting volledig kwijt te raken.



Sommigen van u weten dat ik mijn wetenschappelijke activiteiten en delen van mijn patiëntenzorg vanaf volgende week zal voortzetten. Dit is een vreemd afscheid. Ik ben professor Bangma, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit dankbaar voor de toestemming met bepaalde werkzaamheden verder door te gaan. De overlappende aanstelling van mijn opvolger professor Bangma voor de periode van een jaar en de voortzetting van mijn wetenschappelijke en klinische activiteiten voor een nog te bepalen periode was niet mogelijk geweest zonder een genereus stipendium dat ik mocht ontvangen van één van mijn patiënten, de intussen overleden Ir. Abe Bonnemaa, de befaamde Nederlandse

label 4 Comité van Aanbeveling

Oorspronkelijk Comité	Tegenwoordig Comité
<p>- Drs. E.K. Bakker, Raad van Bestuur, Nationale Nederlanden</p> <p>- Prof. dr. N.J. Bakker</p> <p>- R.W.M. Buers, huisarts</p> <p>- Drs. A.W.J. Caron, Raad van Bestuur</p> <p>- Unilever</p> <p>- Dr. A. Gisolf, arts</p> <p>- A.H. Heineken</p> <p>- Mr. F. Korthals Altes, Minister van Justitie</p> <p>- Dr. J.H. Lamberts</p> <p>- Mr. Drs. H. Langman, Raad van Bestuur</p> <p>- ABN-AMRO</p> <p>- A.A. van der Louw, voorzitter K.N.V.B.</p> <p>- Mr. H.H. Nauta, notaris</p> <p>- Mr. J. van Someren, lid eerste Kamer</p>	<p>- Marcella J.M. Bonnemaa – Kok, weduwe</p> <p>- van: Ir. Abe Bonnemaa, architect</p> <p>- Mr. A.A.M. van Agt, Voormalig Minister-President</p> <p>- Prof. Dr. W.H. Crouwel, Ontwerper / oud-directeur Museum Boijmans van Beuningen</p> <p>- C.J. van der Klugt, Oud-President Philips N.V.</p> <p>- Mr. F. Korthals Altes, Minister van Staat</p> <p>- De heer Coen Moulijn, Sportman</p> <p>- Mr. Paul Nouwen, Management Adviseur te Rotterdam</p> <p>- Mevrouw Nellie Rosier-Cooman, Atlete</p> <p>- Hans J. Simons, Voorzitter Raad van Bestuur Nederlands Instituut voor Zorg en Welzijn</p> <p>- Drs. K.J. Storm, Voormalig voorzitter Raad van Bestuur AEGON</p> <p>- P. Struycken, Beeldend kunstenaar</p> <p>- H. Wiegelt, Oud-Minister</p>

architect, die samen met zijn echtgenote Marcella in **figuur 19** is weergegeven.

Tot slot wil ik het hebben over muziek en mijn gezin.

Muziek heeft in mijn leven een belangrijke rol gespeeld. Ik had vroeger en heb nog steeds moeite te begrijpen op welke wijze muziek mij heeft beïnvloed. Het feit is dat het uitoefenen van muziek, zoals bijvoorbeeld bij de opening van het Europese Urologische Congres in Amsterdam in 1990 samen met mevrouw Schrijvershof, de heer Thomas Magyar en de overleden professor Herman de Vooogd beslag heeft gelegd op een groot deel van mijn niet professionele tijdsbesteding. In een recent interview van Margriet de Moor zeggen haar woorden beter dan de mijne wat muziek voor mij en zeker ook voor velen van de hier aanwezigen betekent:

"Muziek is de meest abstracte van alle kunsten. Toch is zij de kunst die het meest direct tot het hart spreekt. Wij hebben allemaal dingen die wel bij ons horen maar die we niet direct kunnen aanwijzen in ons dagelijks leven, die we als het ware vergeten zijn. We vinden ze terug in de kunst, niet alleen in de muziek".

Ik geloof erin dat dit mechanisme aan de verborgen emoties herinnert en deze weer naar voren kan halen. Gedurende mijn leven tot nu toe was daarom muziek voor mij erg belangrijk en gaf mij op deze wijze de kracht die nodig was om mijn professionele ambities waar te maken.

Gedurende vele jaren heb ik vele uren per dag en ook gedurende de weekeinden gewerkt. Ik heb vaak in het ziekenhuis geslapen om 's avonds laat of vroeg in de morgen meer tijd beschikbaar te hebben.

Ik heb gezegd.

Mijn gezin, mijn echtgenote Maren en onze twee dochters, Christiane en Isabel hadden veel te lijden onder mijn professioneel engagement maar zijn toch altijd extreem loyaal en ondersteunend ten opzichte van mij. door mijn houding is ontstaan aan het einde beperkt zal blijken te zijn.

## References

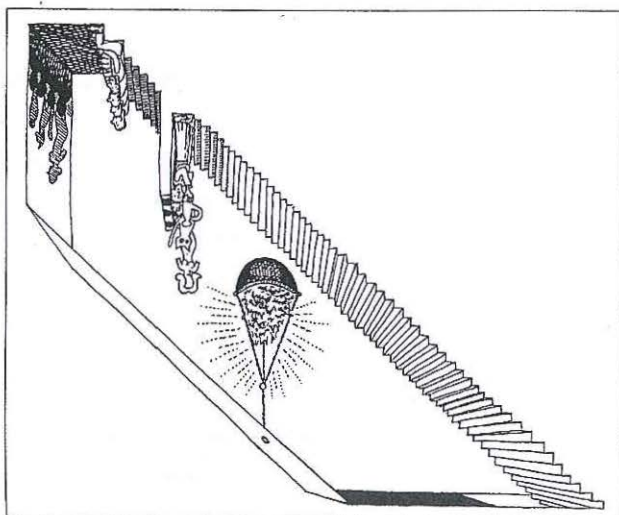
1. Yasamura J, Taslipau HH, Sato GH. Establishment of four functional clinical strains of animal cells in culture. *Science* 1966;154:1186-1189.
2. Buonassisi V, Sato G, Cohen AI. Hormone-producing cultures of adrenal and pituitary tumour origin. *Biochemistry* 1962(48):1184-90.
3. Okada K, Schröder FH, Jellinghaus W, Wulstein HK, Heinemeyer HM. Human prostatic adenoma and carcinoma. Transplantation of cultured cells and primary tissue fragments in 'nude' mice. *Investigative Urology* 1976;13(6):395-403.
4. Hoehn W, Walther R, Hermanek P. Human prostatic adenocarcinoma: comparative experimental treatment of the tumour line PC 82 in nude mice. *The Prostate* 1982;3:193-201.
5. Van Weerden WM, Romijn JC. Use of nude mouse Xenograft models in prostate cancer research. *The Prostate* 2000;43:263-271.
6. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Nörén BJ, for the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number. A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2002;347(11):781-789.
7. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Hussen JM, Gareau J, Fazekas ATA, Sandow J, Montette G, Girard JG, Emond J, Houle JG (1983) New approaches in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. *The Prostate* 1983;4:579-594.
8. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *The Lancet* 1995; 346 (8970): 265-269.



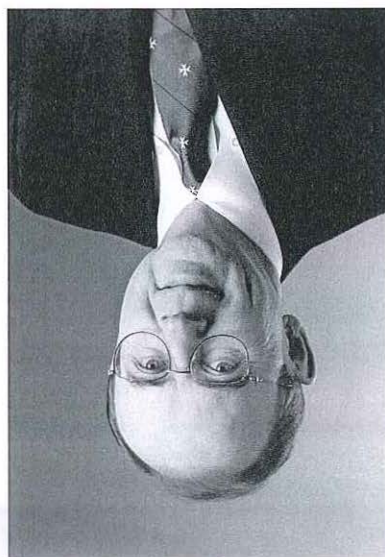
2. Dr. Elmer Belt (1968)



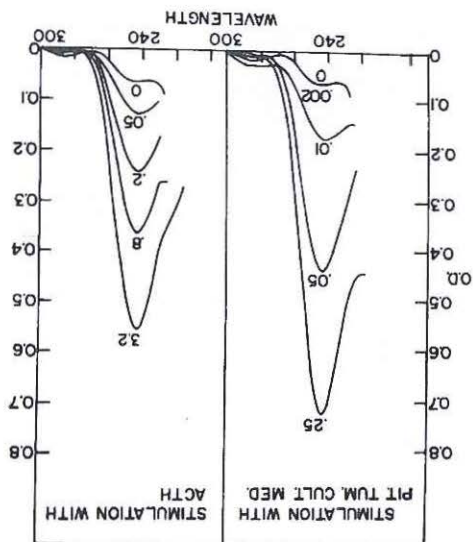
1. Plato's "allegory of the cave"



Figures / Figuren



3. Dr. Patrick C. Walsh (2002)



4. Assay of ACTH produced by pituitary cells in culture. Cultured adrenal cells are stimulated to produce steroid hormones (Buonassisi et al 1962)

6. Professor Kenichiro Okada (1973)



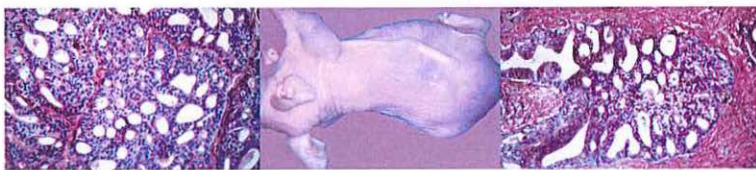
5. Dr. Gordon Sato, professor of Biology, 1969



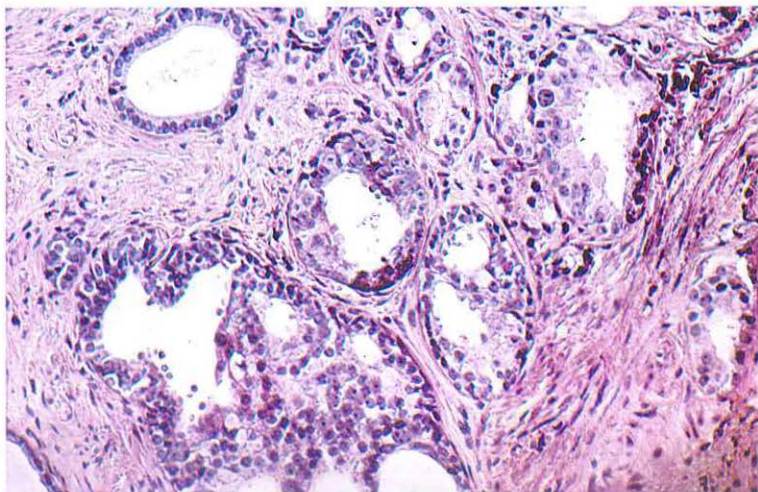
9. Dr. J.C. Romijn, dr. G.J. van Steenbrugge, dr. W. van Weerden



8. PC82 – human hormone dependent prostate cancer growing permanently in nude mice

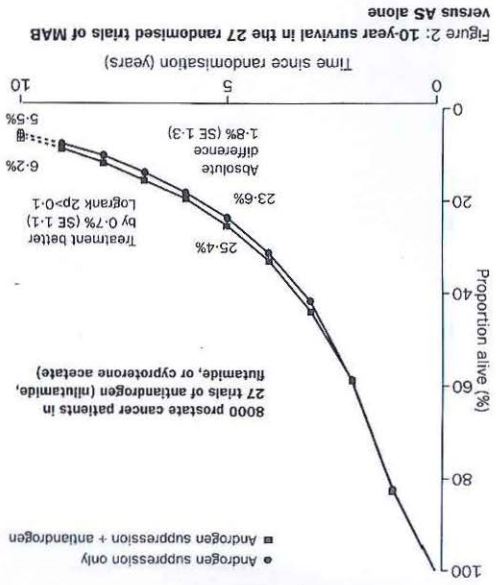


7. Human prostate cancer growing in a "nude" mouse (Okada et al 1973)

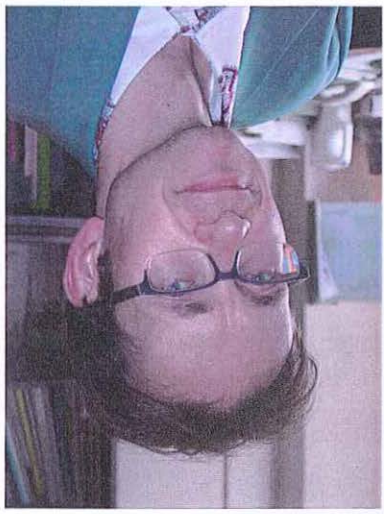








12. Lancet 2000 PCTCG paper ; Survival curves


















13. Prof. Dr. Chris Bangma

## 15 Non-Clinical Scientific staff members

				
Dr. Ron van Mastigt	Dr. Hans Romijn	Dr. Gert Jan van Steenbrugge	Dr. Carl Verkoelen	Dr. Wytke v. Weerden
				
Dr. Eis v. Asselt	Dr. Derek Griffith	Dr. Jan Groen	Dr. Guido Jenster	Dr. Dik Kok

## 14 Clinical staff members

				
Dr. Jeroen Scheepe	Prof. Dr. Roelof Scholtmeijer	Dr. Paul Verhagen	Dr. Rob Weber	Drs. Kaija Wolfenbuttel
				
Dr. Wim Kirekels	Prof. Dr. Karl Heinz Kurth	Dr. Petar Maksimović	Prof. Dr. Gerald Mickisch	Dr. Marinus Nijman
				
Prof. Dr. Chris Bangma	Dr. Jan Blom	Dr. Egbert Boevé	Prof. Dr. J.L.H. Ruud Bosch	Dr. Gert Dohle

17. Prof.dr. Karl-Heinz Kurth as a member of the organising committee PACIOU I 1983  
 Theo Wagenaar, Fritz Schröder, Karl-Heinz Kurth, Fons Ypma, Frans Debruyne, Ted Splinter

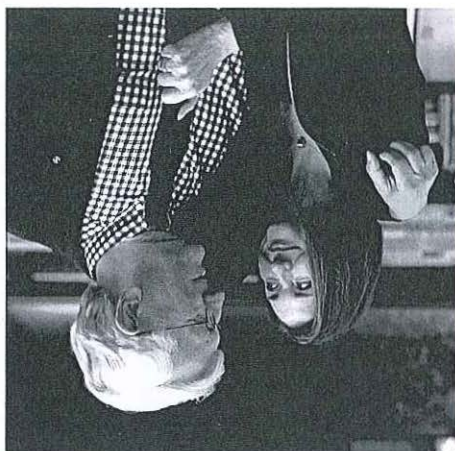


16. Professor Dr. Nicolaas J. Bakker, Head of the department of Urology 1966 - 1976





19. Mrs. Marcella and Abe Bonnema, architect (1926 – 2001)



18. Mrs. Haya van Someren



